ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C型肝炎ウイルス（HCV）またはB型肝炎ウイルス（HBV）による既知の安定した感染症の参加者と同様に、登録前の6週間に病気を悪化させるために治療または入院の大幅な変更を必要としないものが含まれました。

分析された数

有効性集団の性質は、以下の表に記載されています。評価可能な有効性集団から除外された被験者の数に関して、2つの研究グループ間に不均衡がありました。この不均衡の原因となる2つの理由は、「投与/投与エラー、被験者が正しい用量のワクチンを投与されなかった」（ワクチンでn = 105、プラセボでn = 3）と「アルマックでの使用に適さないと見なされたIP投与」でした。（ワクチンではn = 144、プラセボではn = 0）。以下にリストされているように、この不均衡についていくつかの説明があるかもしれません：

- プラセボは一定量の生理食塩水であり、希釈は不要であったため、プラセボ群での投与エラーの可能性は、希釈が必要なワクチンと比較して低かった。
- BNT162b2を受け取るより多くの参加者（n = 52人の参加者）に影響を与える1つの臨床センターでの孤立した投薬/管理エラーイベントが、この不均衡の一因となっています。
- アルマックは、温度変動の影響を受けた治験薬の使用の適合性を判断する責任がありました。必要な保管条件（プラセボの周囲温度とBNT162b2の超低温）の違いにより、温度の変動はプラセボでは問題ではなく、BNT162b2では問題でした。

プロトコルの設計は、参加者がCOVID-19を示す可能性のある特定のトリガー症状のいずれかを経験した場合、中央研究所の綿棒の入手を含め、潜在的なCOVID-19の病気の訪問が発生するように設計されました。

表4有効性の母集団

	ワクチングループ（ランダム化）		
	BNT162b2（30 μg） n a（%）	**プラセボ** n a（%）	**合計** n a（%）
ランダム化 b	21823（100.0）	21828（100.0）43651（100.0）	
利用可能な有効性集団を1回投与する	21768（99.7）	21783（99.8）43551（99.8）20296（93.0）40610（93.0）45（0.2	
用量1の前に感染の証拠がない被験者用量1から除外された被験者すべての利用可能な有効性集団除外の理由 c	20314（93.1）		
	55（0.3）		100（0.2）

少なくとも1回の予防接種を受けなかったインフォームド	54 (0.2)	45 (0.2)	99 (0.2)
コンセントを提供しなかった	1 (0.0)	0	1 (0.0)
用量2のすべての利用可能な有効性集団	20566 (94.2)	20536 (94.1) 41102 (94.2) 18627 (85.3) 37328 (85.5) 18563	
投与2後7日より前に感染の証拠がない被験者投与2後14日より前に感染の証拠	18701 (85.7)		
がない被験者投与2から除外された被験者すべての利用可能な有効性集団除外の	18678 (85.6)		
理由 c	1257 (5.8)		2549 (5.8)
2回の予防接種を受けなかったインフォームドコン	1256 (5.8)	1292 (5.9)	2548 (5.8)
セントを提供しなかった	1 (0.0)	0	1 (0.0)
評価可能な有効性（7日）の母集団	20033 (91.8)	20244 (92.7)	40277 (92.3)
投与後7日より前に感染の証拠がない被験者2評価可能な有効性（14日）集団	18242 (83.6)	18379 (84.2)	36621 (83.9)
	20033 (91.8)	20243 (92.7)	40276 (92.3)
投与2後14日より前に感染の証拠がない被験者評価可能な有効性（7日）集団	18219 (83.5)	18315 (83.9)	36534 (83.7)
から除外された被験者評価可能な有効性（14日）集団から除外された被験者除外	1790 (8.2)	1584 (7.3)	3374 (7.7)
の理由 c	1790 (8.2)	1585 (7.3)	3375 (7.7)
ランダム化されたが、すべての適格基準を満たしていないインフォームドコ	36 (0.2)	26 (0.1)	62 (0.1)
ンセントを提供しなかった	1 (0.0)	0	1 (0.0)
ランダム化されたすべての予防接種を受けなかったか、用量2を受けなかった	1550 (7.1)	1561 (7.2)	3111 (7.1)
事前定義されたウィンドウ内（用量1から19〜42日後）			
用量2後7日以前に他の重要なプロトコルの逸脱があった	311 (1.4)	60 (0.3)	371 (0.8)
用量2後14日またはそれ以前に他の重要なプロトコルの逸脱があった	311 (1.4)	61 (0.3)	372 (0.9)

注：HIV陽性の被験者はこの要約に含まれていますが、全体的な研究目的の分析には含まれていません。
a。n =指定された特性を持つ被験者の数。
b。これらの値は、パーセンテージ計算の分母です。
c。被験者は複数の理由で除外された可能性があります。

結果と見積もり

主要な有効性エンドポイント–最終分析

最初の一次有効性分析の結果を表5に示します。用量2の少なくとも7日後に発生した確認済みCOVID-19に対するVEは95.0％であり、BNT162b2グループのCOVID-19症例は8例でしたが、COVID-19症例は162例でした。プラセボグループ。

用量2のすべての利用可能な有効性集団に基づく同じ主要有効性エンドポイントに対するBNT162b2のワクチン有効性は、95.2％であり、BNT162b2およびプラセボグループで8例および165例でした。

表5 ワクチン有効性–投与2後7日からの最初のCOVID-19発生–被験者投与後7日より前の感染の証拠なし2–評価可能な有効性（7日）集団

	ワクチングループ（ランダム化）						
	BNT162b2（30μg）（N a= 18198）		プラセボ（N a= 18325）				
有効性エンドポイント	n1 b	監視時間 c（n2 d）	n1 b	監視時間 c（n2 d）	VE（%）	（95% CI e）	Pr（VE> 30%|データ）f
用量2の8—7日後の最初のCOVID-19の発生		2.214（17411）	162	2.222（17511）	95.0	（90.3、97.6）	> 0.9999

略語：N結合= SARS-CoV-2核タンパク質結合; NAAT =核酸増幅検査; SARS-CoV-2 =重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2; VE =ワクチン有効性。

注：過去のSARS-CoV-2感染（すなわち、訪問1およびSARS-CoV-2でN結合抗体[血清]陰性）の血清学的またはウイルス学的証拠がなかった（最後の投与を受けてから7日前）被験者訪問1および2）でNAAT [鼻腔スワブ]によって検出されず、用量2が分析に含まれてから7日前の予定外の訪問で陰性NAAT（鼻腔スワブ）があった。

a。N =指定されたグループの被験者の数。

b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。

c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。

d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。

e。VEの信頼区間は、監視時間に合わせて調整された以前のベータ（0.700102、1）を使用したベータ二項モデルを使用して計算されました。詳細については、統計分析計画の付録2を参照してください。

f。事後確率（Pr）は、監視時間に合わせて調整された以前のベータ（0.700102、1）を使用したベータ二項モデルを使用して計算されました。詳細については、統計分析計画の付録2を参照してください。

2番目の主要な有効性エンドポイントとして、確認されたCOVID-19に対するBNT162b2のVEを、SARS-CoV-2感染の証拠がある場合とない場合の参加者で、投与2後7日まで評価しました。症例は投与2後7日から数えました（表6 ）。用量2の少なくとも7日後に発生した確認されたCOVID-19に対するVEは94.6％であり、BNT162b2群とプラセボ群でそれぞれ9例と169例でした。

用量2のすべての利用可能な有効性集団に基づく同じ主要有効性エンドポイントに対するBNT162b2のワクチン有効性は、94.8％であり、BNT162b2およびプラセボグループでそれぞれ9例および172例でした。

表6ワクチン有効性–投与後7日からの最初のCOVID-19発生2投与後7日前の感染の証拠の有無にかかわらず2人の被験者–評価可能な有効性（7日）集団

有効性エンドポイント	ワクチングループ（ランダム化）				VE（%）	（95% CI e）	Pr（VE> 30%|データ）f
	BNT162b2（30μg）（N a = 19965）		プラセボ（N a = 20172）				
	n1 b	監視時間 c（n2 d）	n1 b	監視時間 c（n2 d）			
用量2の7日後からの最初のCOVID-19の発生	9	2.332（18559）	169	2.345（18708）	94.6	（89.9、97.3）	> 0.9999

略語：VE =ワクチン有効性。
a。N =指定されたグループの被験者の数。
b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。
c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。
d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。
e。VEの信頼区間は、監視時間に合わせて調整された以前のベータ（0.700102、1）を使用したベータ二項モデルを使用して計算されました。詳細については、統計分析計画の付録2を参照してください。
f。事後確率（Pr）は、監視時間に合わせて調整された以前のベータ（0.700102、1）を使用したベータ二項モデルを使用して計算されました。詳細については、統計分析計画の付録2を参照してください。

しかし、血清陽性の被験者は多くありませんでした。38,000人の被験者のうち、16〜55歳の年齢層のワクチン群で407人、プラセボ群で436人、ワクチン群で150人、プラセボ群で152人でした。 55歳以上のYOA年齢層。

投与後のCOVID-19の確認されたすべての症例1

投与1から投与2まで、または投与2の1週間後に発生した症例の分析は、保護の開始に関する情報を提供します。

用量1後の任意の時点で発症したCOVID-19のすべての報告は、表7に記載されており、以下の証拠に関係なく、用量1のすべての利用可能な有効性（治療意図の変更）集団のすべての参加者の症例の要約を提供します。ワクチン接種前またはワクチン接種中の感染。これらの参加者のうち、COVID-19の50例は、プラセボ群の275例と比較して、BNT162b2群の用量1後に発生しました（表7）。特に、BNT162b2グループでは、ほとんどの場合、用量2の前に発生しました。

図9は、すべてのワクチン接種参加者における、用量1後の最初のCOVID-19発生の累積発生率を、用量1のすべての利用可能な有効性（修正されたITT）集団に基づいて示しています。疾患の発症は、用量1の約14日後までBNT162b2とプラセボを一緒に追跡しているように見えます。その時点で曲線は発散し、プラセボグループでは症例が着実に蓄積しますが、BNT162b2グループでは実質的に平坦なままです。表7と図9から、最初の投与で部分的な保護が得られるのに対し、2回目の投与後にはほとんど発生しないことが明らかです。

表7ワクチン有効性–投与1後の最初のCOVID-19発生–投与1すべての利用可能な有効性集団

	ワクチングループ（ランダム化）					
	BNT162b2（30μg）（Na=21669）		プラセボ（Na=21686）			
有効性エンドポイント サブグループ	n1 b	監視 時間c（n2 d）	n1 b	監視 時間c（n2 d）	VE（%）	（95%CI e）
投与1後から投与2前までの最初のCOVID-19の	50	4.015（21314）	275	3.982（21258）	82.0	（75.6、86.9）
発生	39		82		52.4	（29.5、68.4）
1回目から2回目までの10日以上2回目から2日	6		45		86.7	（68.6、95.4）
後から7日後	2		21		90.5	（61.0、98.9）
投与後7日以上2	9		172		94.8	（89.8、97.6）

略語：VE =ワクチン有効性。
a。N =指定されたグループの被験者の数。
b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。
c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量1から監視期間の終わりまでです。
d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。
e。VEの信頼区間（CI）は、Clopper and Pearsonメソッド（行全体の監視時間に合わせて調整）に基づいて導出されます。

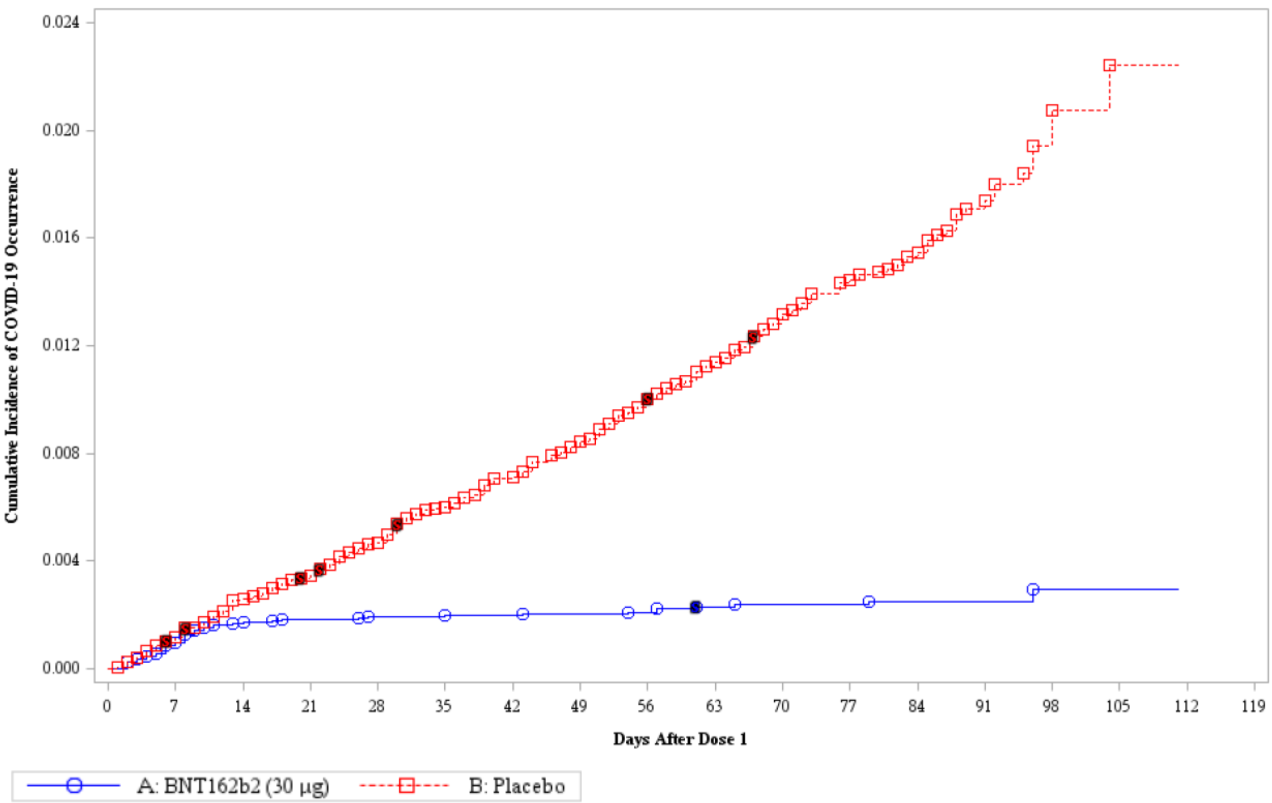


図9.投与1後の最初のCOVID-19発生の累積発生率曲線–投与1すべての利用可能な有効性集団

免疫原性の結果

研究C4591001の免疫原性の部分はこのセクションに示され、フェーズ1からの安全性と免疫原性に関する結論を確認することを目的としています。これらはこの段階で利用可能なより大きな研究集団からの唯一の免疫原性の結果であり、フェーズ3からのさらなる結果が後に期待されます承認。さらに、保護の血清学的相関関係を確立する試みで生成されたデータは、利用可能な場合に報告されることが期待されます。

ここで報告されている免疫原性分析の結果は、用量2の評価可能な免疫原性集団から生成されています。ベースラインの陽性参加者（訪問1でのN結合抗体または陽性NAATによる）は、これらの分析から除外されませんでした。

SARS-CoV-2中和抗体およびS1結合IgG濃度GMT / GMC

BNT162b2の投与2（52日目）の1か月後、SARS-CoV-2 50％中和GMT（図10）およびS1結合IgG濃度（GMC）（図11）が大幅に増加しました。GMT / GMCは、年配の参加者（56〜85歳）よりも若い参加者（18〜55歳）の方が高かった。同様の傾向がSARS-CoV-290％中和GMTでも観察されました（データはこのレポートには示されていません）。

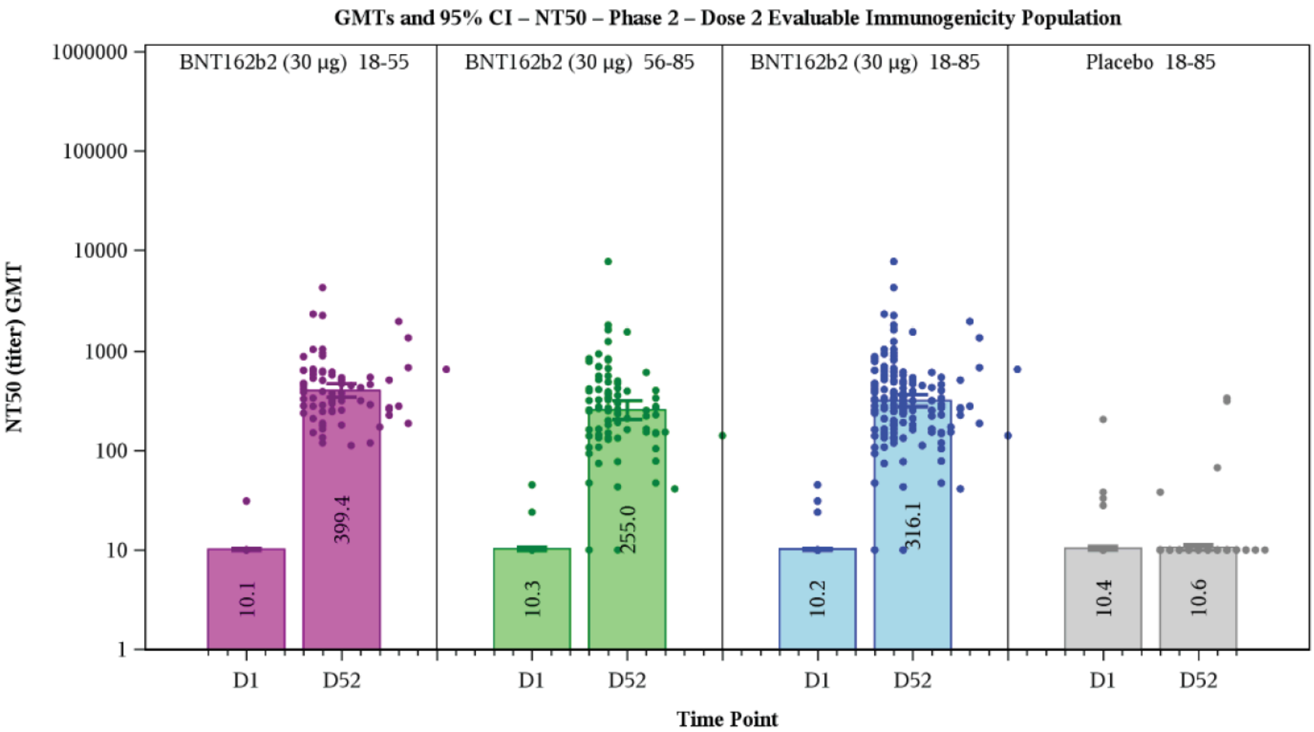


図10.幾何平均力価と95％CI：SARS-CoV-2中和アッセイ– NT50 –フェーズ2 –用量2の評価可能な免疫原性集団

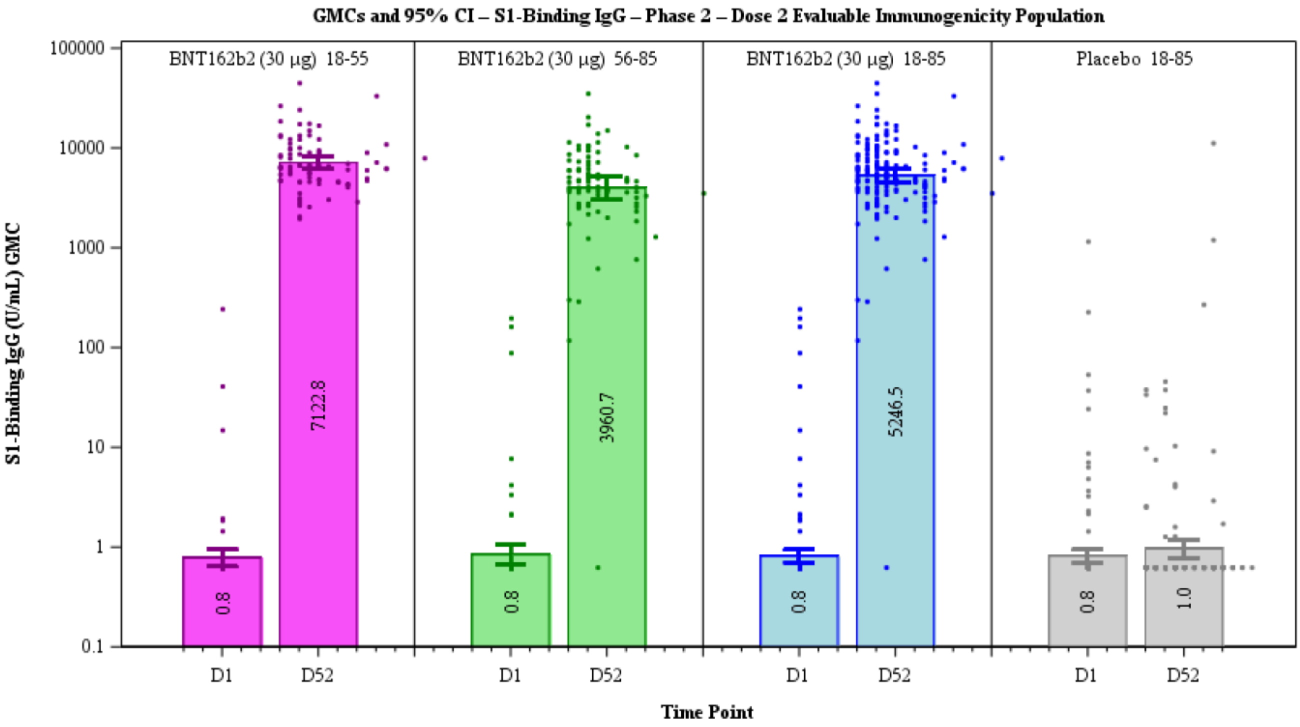


図11.幾何平均濃度と95％CI：S1結合IgGレベルアッセイ–フェーズ2用量2評価可能な免疫原性集団

用量2の評価可能な免疫原性集団の数人の参加者は、ベースラインのSARSCoV-2ステータスが陽性でした。これらのSARS-CoV-2ステータス陽性の参加者は、ベースラインの陰性参加者とは別に分析されました。一般に、BNT162b2レシピエントの用量2の1か月後、ベースラインSARSCoV-2ステータスが陽性の参加者（n = 3）のSARSCoV-2 50％中和GMTおよびS1結合IgG GMCは、負のベースラインSARS-CoV-2ステータス（n = 163）。

補助分析

サブグループ別のワクチン有効性

両方の主要エンドポイントについて、VEは、参加者のサブグループについて、年齢、性別/民族、および国ごとに評価されましたが、以前の感染の証拠はありませんでした（表8）。追加の年齢層の結果を表9に示します。

リスクステータスによる有効性の事後分析が実施されました。これらの分析では、リスクのある参加者は、チャールソン併存疾患指数の状態が少なくとも1つあるか、肥満（BMI≥30kg/ m2と定義）であると定義されました（表11）。利用可能なすべての集団の結果は類似していた。サブグループに基づくVEでは臨床的に意味のある違いは観察されませんでした。

これらのサブグループ分析は重要であると考えられています。高齢者グループで有効性が大幅に低下したという証拠はありません。つまり、75歳以上の被験者でも90％を超えるワクチン有効性があります。
この年齢層には症例がほとんどなかったため、統計的に有意ではありません。16〜17歳の年齢層には症例はありませんでしたが、研究対象集団全体と比較して、若い年齢層で有効性が低くなるとは予想されていません。さらに、民族性/人種、性別などの他の要因が有効性に影響を与えなかったことは心強いことです。有効性は、

ベースラインでは血清陽性でしたが、サブグループは非常に小さく、結果はこの段階では陰性ではなく決定的ではないと見なされています

。

表8　　　ワクチン有効性–投与2後7日からの最初のCOVID-19発生

サブグループ–投与後7日より前に感染の証拠がない被験者2 –評価可能な有効性（7日）集団

	ワクチングループ（ランダム化）					
	BNT162b2（30µg）（N[a] = 18198）		プラセボ（N[a] = 18325）			
有効性エンドポイント サブグループ	n1[b]	監視 時間[c]（n2[d]）	n1[b]	監視 時間[c]（n2[d]）	VE（%）	（95%CI[e]）
全体	8	2.214（17411）	162	2.222（17511）	95.0	（90.0、97.9）
年齢層（年）						
16から55	5	1.234（9897）	114	1.239（9955）	95.6	（89.4、98.6）
> 55	3	0.980（7500）	48	0.983（7543）	93.7	（80.6、98.8）
≥65	1	0.508（3848）	19	0.511（3880）	94.7	（66.7、99.9）
セックス						
男性	3	1.124（8875）	81	1.108（8762）	96.4	（88.9、99.3）
女性	5	1.090（8536）	81	1.114（8749）	93.7	（84.7、98.0）
人種						
白い	7	1.889（14504）	146	1.903（14670）	95.2	（89.8、98.1）
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0.165（1502）	7	0.164（1486）	100.0	（31.2、100.0）
その他すべて[f]	1	0.160（1405）	9	0.155（1355）	89.3	（22.6、99.8）
民族性						
ヒスパニック/ラティーノ	3	0.605（4764）	53	0.600（4746）	94.4	（82.7、98.9）
非ヒスパニック/非ラテン系	5	1.596（12548）	109	1.608（12661）	95.4	（88.9、98.5）
国						
アルゼンチン	1	0.351（2545）	35	0.346（2521）	97.2	（83.3、99.9）
ブラジル	1	0.119（1129）	8	0.117（1121）	87.7	（8.1、99.7）
米国	6	1.732（13359）	119	1.747（13506）	94.9	（88.6、98.2）

略語：N結合= SARS-CoV-2核タンパク質結合; NAAT =核酸増幅検査; SARS-CoV-2 =重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2; VE =ワクチン有効性。

注：過去のSARS-CoV-2感染（すなわち、訪問1およびSARS-CoV-2で陰性のN結合抗体[血清]）の血清学的またはウイルス学的証拠がない（最後の投与を受けてから7日前）被験者訪問1および2）でNAAT [鼻腔スワブ]によって検出されず、用量2が分析に含まれてから7日前の予定外の訪問で陰性NAAT（鼻腔スワブ）があった。

a。N =指定されたグループの被験者の数。

b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。

c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。

d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。

e。VEの信頼区間（CI）は、監視時間に合わせて調整されたClopper andPearson法に基づいて導出されます。

f。その他すべて=アメリカインディアンまたはアラスカ先住民、アジア人、ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島系、多民族、および報告されていない人種カテゴリ。

表9　　ワクチン有効性–投与後7日からの最初のCOVID-19発生2、

サブグループ–投与後7日前に感染の証拠があるまたはない被験者2 –評価可能な有効性（7日）集団

	ワクチングループ（ランダム化）					
	BNT162b2（30μg）（N[a]= 19965）		プラセボ（N[a]= 20172）			
有効性エンドポイント サブグループ	n1[b]	監視時間[c]（n2[d]）	n1[b]	監視時間[c]（n2[d]）	VE（%）	（95%CI[e]）
用量2の7日後からの最初のCOVID-19の発生						
全体	9	2.332（18559）	169	2.345（18708）	94.6	（89.6、97.6）
年齢層（年）						
16から55	6	1.309（10653）	120	1.317（10738）	95.0	（88.7、98.2）
> 55	3	1.022（7892）	49	1.028（7956）	93.8	（80.9、98.8）
≥65	1	0.530（4044）	19	0.532（4067）	94.7	（66.8、99.9）
セックス						
男性	4	1.183（9457）	85	1.170（9342）	95.3	（87.6、98.8）
女性	5	1.149（9102）	84	1.176（9366）	93.9	（85.2、98.1）
人種						
白い	7	1.975（15294）	153	1.990（15473）	95.4	（90.3、98.2）
黒人またはアフリカ系アメリカ人その他す	0	0.187（1758）	7	0.188（1758）	100.0	（30.4、100.0）
べて[f]	2	0.170（1507）	9	0.167（1477）	78.2	（-5.4、97.7）
民族性						
ヒスパニック/ラティーノ	3	0.637（5074）	55	0.638（5090）	94.5	（83.2、98.9）
非ヒスパニック/非ラテン系	6	1.681（13380）	114	1.693（13509）	94.7	（88.1、98.1）
国						
アルゼンチン	1	0.366（2664）	36	0.367（2684）	97.2	（83.5、99.9）
ブラジル	2	0.134（1274）	8	0.132（1257）	75.4	（-23.5、97.5）
米国	6	1.816（14141）	124	1.830（14287）	95.1	（89.1、98.2）
南アフリカ	0	0.015（362）	1	0.015（363）	100.0	（-3818.9、100.0）
以前のSARS-CoV-2ステータス						
ベースラインで陽性[g]	1	0.056（526）	1	0.060（567）	-7.1	（-8309.9、98.6）
ベースラインでは陰性だが、投与2後7日前は陽性[h]	0	0.003（27）	1	0.004（34）	100.0	（-6004.9、100.0）
用量2後7日前に陰性[私]	8	2.214（17411）	162	2.222（17511）	95.0	（90.0、97.9）
わからない	0	0.059（595）	5	0.060（596）	100.0	（-9.6、100.0）

略語：N結合= SARS-CoV-2核タンパク質結合; NAAT =核酸増幅検査; VE =ワクチン有効性。

a。N =指定されたグループの被験者の数。
b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。
c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。

d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。
e。VEの信頼区間（CI）は、監視時間に合わせて調整されたClopper andPearson法に基づいて導出されます。

f。その他すべて=アメリカインディアンまたはアラスカ先住民、アジア人、ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島系、多民族、および報告されていない人種カテゴリ。

g。訪問1での陽性のN結合抗体の結果、または訪問1での陽性のNAATの結果、またはCOVID-19の病歴。
h。訪問1での陰性N結合抗体結果および陰性NAAT結果、訪問2での陽性NAAT結果、または投与2後7日前の予定外の訪問（ある場合）。

私。訪問1での負のN結合抗体の結果、訪問1と訪問2での負のNAATの結果、および投与2の7日前の予定外の訪問での負のNAATの結果（ある場合）。

表10 ワクチン有効性–投与2後7日からの最初のCOVID-19発生
要求されたサブグループ–投与後7日より前に感染の証拠がない被験者2 –評価可能な有効性（7日）集団

	ワクチングループ（ランダム化）					
	BNT162b2（30µg）（N[a] = 18198）		プラセボ（N[a] = 18325）			
有効性エンドポイント サブグループ	n1[b]	監視 時間[c]（n2[d]）	n1[b]	監視 時間[c]（n2[d]）	VE（%）	（95%CI[e]）
全体	8	2.214（17411）	162	2.222（17511）	95.0	（90.0、97.9）
年齢層（年）						
12から15	0	0.000（14）	0	0.000（13）	NE	（NE、NE）
16から17	0	0.002（52）	0	0.003（55）	NE	（NE、NE）
18から64	7	1.703（13497）	143	1.708（13563）	95.1	（89.6、98.1）
65から74	1	0.406（3074）	14	0.406（3095）	92.9	（53.1、99.8）
≥75	0	0.102（774）	5	0.106（785）	100.0	（-13.1、100.0）
人種						
白い	7	1.889（14504）	146	1.903（14670）	95.2	（89.8、98.1）
黒人またはアフリカ系アメリカ人アメリカ人インド	0	0.165（1502）	7	0.164（1486）	100.0	（31.2、100.0）
人またはアラスカ先住民アジア人	0	0.011（100）	1	0.010（96）	100.0	（-3429.0、100.0）
	1	0.092（764）	4	0.093（769）	74.6	（-156.6、99.5）
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	0	0.006（46）	1	0.003（29）	100.0	（-2266.9、100.0）
多民族	0	0.042（414）	1	0.036（359）	100.0	（-3231.3、100.0）
報告されていない	0	0.010（81）	2	0.012（102）	100.0	（-563.3、100.0）

略語：N結合= SARS-CoV-2核タンパク質結合; NAAT =核酸増幅検査; SARS-CoV-2 =重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2; VE =ワクチン有効性。
注：過去のSARS-CoV-2感染（すなわち、訪問1およびSARS-CoV-2で陰性のN結合抗体[血清]）の血清学的またはウイルス学的証拠がない（最後の投与を受けてから7日前）被験者訪問1および2）でNAAT [鼻腔スワブ]によって検出されず、用量2が分析に含まれてから7日前の予定外の訪問で陰性NAAT（鼻腔スワブ）があった。

a。N =指定されたグループの被験者の数。
b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。
c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。
d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。
e。VEの信頼区間（CI）は、監視時間に合わせて調整されたClopper andPearson法に基づいて導出されます。

表11ワクチン有効性–投与後7日からの最初のCOVID-19発生2、リスクステータス別–投与後7日より前に感染の証拠がない被験者2 –評価可能な有効性（7日）集団

	ワクチングループ（ランダム化）					
	BNT162b2（30μg）（Na= 18198）		プラセボ（Na= 18325）			
有効性エンドポイント サブグループ	n1b	監視時間c（n2d）	n1b	監視時間c（n2d）	VE（％）	（95%CIe）
用量2の7日後からの最初のCOVID-19の発生						
全体	8	2.214（17411）	162	2.222（17511）	95.0	（90.0、97.9）
危険にさらされているf						
はい	4	1.025（8030）	86	1.025（8029）	95.3	（87.7、98.8）
番号	4	1.189（9381）	76	1.197（9482）	94.7	（85.9、98.6）
年齢層（年）およびリスク16〜64で						
リスクなし	4	0.962（7671）	69	0.964（7701）	94.2	（84.4、98.5）
16〜64歳でリスクが65以上で	3	0.744（5878）	74	0.746（5917）	95.9	（87.6、99.2）
リスクが65以上でリスクがな	0	0.227（1701）	7	0.233（1771）	100.0	（29.0、100.0）
い	1	0.281（2147）	12	0.279（2109）	91.7	（44.2、99.8）
肥満g						
はい	3	0.763（6000）	67	0.782（6103）	95.4	（86.0、99.1）
番号	5	1.451（11406）	95	1.439（11404）	94.8	（87.4、98.3）
年齢層（年）および肥満16-64および肥						
満ではない	4	1.107（8811）	83	1.101（8825）	95.2	（87.3、98.7）
16-64および肥満	3	0.598（4734）	60	0.609（4789）	94.9	（84.4、99.0）
65以上で肥満ではない	1	0.343（2582）	12	0.338（2567）	91.8	（44.5、99.8）
65以上および肥満	0	0.165（1265）	7	0.173（1313）	100.0	（27.1、100.0）

略語：N結合= SARS-CoV-2核タンパク質結合; NAAT =核酸増幅検査; SARS-CoV-2 =重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2; VE =ワクチン有効性。

注：過去のSARS-CoV-2感染（すなわち、訪問1およびSARS-CoV-2で陰性のN結合抗体[血清]）の血清学的またはウイルス学的証拠がない（最後の投与を受けてから7日前）被験者訪問1および2）でNAAT [鼻腔スワブ]によって検出されず、用量2が分析に含まれてから7日前の予定外の訪問で陰性NAAT（鼻腔スワブ）があった。

a。N =指定されたグループの被験者の数。
b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。
c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。
d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。
e。VEの信頼区間（CI）は、監視時間に合わせて調整されたClopper andPearson法に基づいて導出されます。
f。リスクがあるとは、チャールソン併存疾患指数（CMI）カテゴリーまたは肥満（BMI≥30kg/ m）の少なくとも1つを有すると定義されます。2）。

g。肥満はBMI≥30kg/ mとして定義されます2.2。

SmPCに含まれる情報に沿って、さまざまな年齢のサブグループによるワクチン有効性を以下に示します。

ワクチン有効性–用量2後7日からの最初のCOVID-19発生、年齢サブグループ別–感染の証拠のない参加者および用量2後7日前の感染の証拠の有無にかかわらず参加者–評価可能な有効性（7日）集団

事前の証拠のない参加者における用量2の7日後からの最初のCOVID-19の発生 SARS-CoV-2感染*			
サブグループ	COVID-19 mRNA ワクチン N a= 18,198 ケース n1 b 監視時間 c （n2 d）	プラセボ N a= 18,325 ケース n1 b 監視時間 c （n2 d）	ワクチンの有効性 %（95%CI）f
すべての被験者 e	8 2.214（17,411）	162 2.222（17,511）	95.0（90.0、97.9）
16〜64歳	7 1.706（13,549）	143 1.710（13,618）	95.1（89.6、98.1）
65歳以上65〜74歳	1 0.508（3848）	19 0.511（3880）	94.7（66.7、99.9）
	1 0.406（3074）	14 0.406（3095）	92.9（53.1、99.8）
75歳以上	0 0.102（774）	5 0.106（785）	100.0（-13.1、100.0）

注：確認された症例は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）と、COVID-19と一致する少なくとも1つの症状によって決定されました[*症例の定義:(少なくとも1つ）発熱、新しいまたは増加した咳、新しいまたは増加した息切れ息切れ、寒気、新たなまたは増加した筋肉痛、新たな味覚または臭気の喪失、喉の痛み、下痢または嘔吐。]

*過去のSARS-CoV-2感染（すなわち、訪問1でN結合抗体[血清]が陰性でSARS-CoV-2が陰性でない）の血清学的またはウイルス学的証拠がない（最後の投与を受けてから7日前）参加者訪問1および2で核酸増幅検査（NAAT）[鼻腔スワブ]によって検出され、用量2が分析に含まれてから7日前の予定外の訪問でNAAT（鼻スワブ）が陰性であった。N =指定されたグループの参加者の数。

a。

b。 n1 =エンドポイント定義を満たす参加者の数。

c。 エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。

d。 n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。

e。 12〜15歳の参加者では確認された症例は確認されませんでした。

f。 ワクチン有効性の信頼区間（CI）は、監視時間に合わせて調整されたClopper andPearson法に基づいて導き出されます。

重度のCOVID-19症例に対するワクチン有効性、最終分析

ワクチン接種前およびワクチン接種中にSARS-CoV-2感染の証拠がない参加者では、用量2の少なくとも7日後に発生する重症COVID-19に対する推定VEは66.4％であり、BNT162b2群とプラセボ群でそれぞれ1例と3例でした（表12）。30％を超える真のワクチン有効性の事後確率は74.29％であり、この研究の用量2後に観察された重症例の数が少ないため、このエンドポイントの事前に指定された成功基準> 98.6％を満たしていませんでした。

その結果、後続の二次エンドポイント（つまり、全体的なタイプ1エラーの事前に指定された制御を伴う重度の疾患に関連する追加の二次エンドポイント）の統計的検定が終了しました。ただし、追加のエンドポイントの説明的な要約が提供されました。

表12ワクチン有効性–投与2後7日からの最初の重度のCOVID-19発生–投与2後7日より前に感染の証拠がない被験者–評価可能な有効性（7日）集団

	ワクチングループ（ランダム化）						
	BNT162b2（30μg）（Na= 18198）		プラセボ（Na= 18325）				
有効性エンドポイント	n1 b	監視 時間c（n2 d）	n1 b	監視 時間c（n2 d）	VE（%）	（95%CI e）	Pr（VE> 30%| データ）f
最初の深刻なCOVID-19 用量2の7日後からの発生	1	2.215（17411）	3	2.232（17511）	66.4	（-124.8、96.3）	0.7429

略語：N結合= SARS-CoV-2核タンパク質結合; NAAT =核酸増幅検査; SARS-CoV-2 =重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2; VE =ワクチン有効性。
注：過去のSARS-CoV-2感染（すなわち、訪問1およびSARS-CoV-2で陰性のN結合抗体[血清]）の血清学的またはウイルス学的証拠がない（最後の投与を受けてから7日前）被験者訪問1および2）でNAAT [鼻腔スワブ]によって検出されず、用量2が分析に含まれてから7日前の予定外の訪問で陰性NAAT（鼻腔スワブ）があった。

a。N =指定されたグループの被験者の数。
b。n1 =エンドポイントの定義を満たす被験者の数。
c。エンドポイントのリスクがある各グループ内のすべての被験者にわたる、特定のエンドポイントの1000人年単位の合計監視時間。COVID-19の症例発生の期間は、用量2の7日後から監視期間の終了までです。
d。n2 =エンドポイントのリスクがある被験者の数。
e。VEの信頼区間は、監視時間に合わせて調整された以前のベータ（0.700102、1）を使用したベータ二項モデルを使用して計算されました。詳細については、統計分析計画の付録2を参照してください。
f。事後確率（Pr）は、監視時間に合わせて調整された以前のベータ（0.700102、1）を使用したベータ二項モデルを使用して計算されました。詳細については、統計分析計画の付録2を参照してください。

主な研究の要約

次の表は、本出願を支持する主な研究からの有効性の結果を要約している。この要約は、臨床的有効性およびベネフィットリスク評価に関する議論と併せて読む必要があります（後のセクションを参照）。

表13試験C4591001の有効性の要約

<u>題名：</u> 健康な個人におけるCOVID-19に対するSARS-COV-2RNAワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および有効性を評価するためのフェーズ1/2/3、プラセボ対照、ランダム化、オブザーバーブラインド、用量設定試験		
研究ID	C4591001	
設計	フェーズ1/2/3ランダム化、オブザーバーブラインド、プラセボ対照	
	有効性のフォローアップ 安全のためのフォローアップ	2020年11月14日まで 少なくとも1か月、中央値2か月
仮説	ワクチン有効性に対するワクチン対プラセボの優位性	
治療グループアクティブアーム		BNT162b2（30 µg）、2回投与、21日間隔、ランダム化22 000

	コントロールアーム		生理食塩水プラセボ、2回投与、21日間隔、ランダム化2 2 000
エンドポイント そして 定義	最初のプライマリ 終点	VE-7d-いいえ- SARS-CoV-2	過去の証拠のない参加者における1000人年のフォローアップあたりのCOVID-19発生率 ワクチン接種前およびワクチン接種中のSARS-CoV-2感染–投与2日後7日以上で確認された症例
	セカンドプライマリ 終点	VE-7d- いいえはい- SARS-CoV-2	ワクチン接種前およびワクチン接種中の過去のSARS-CoV-2感染の証拠がある場合とない場合の参加者における1000人年のフォローアップあたりのCOVID-19発生率–症例は用量2の7日以上後に確認されました。
	二次 終点	VE-14d-いいえ- いいえはい- SARS-CoV-2	COVID-19は、用量2の少なくとも14日後に確認されました。参加者の1000人年のフォローアップあたりのCOVID-19発生率は、（1）過去のSARS-CoV-2感染の証拠がある場合とない場合のいずれかです。ワクチン接種レジメン中–投与2日後14日以上で確認された症例
	二次 終点	VE-7d / 14d- いいえ-いいえ/はい- SARS-Cov- 2-重度	重度のCOVID-19：参加者の1000人年あたりのフォローアップの発生率（1）ワクチン接種前およびワクチン接種中の過去のSARS-CoV-2感染の証拠がある場合とない場合–（1）投与2後7日以上または（2）投与2後14日以上
データベースロック	2020年11月14日		

結果と分析

分析の説明	**一次分析**		
分析母集団	プロトコルごとに、評価可能な有効性の母集団		
あたりの効果の見積もり 比較 VE = 100x（1- IRR） IRR = caseN / groupN VEの信頼区間は、ベータ二項モデルを使用して計算されました 以前のベータ版（0.700102、1）調整済み監視時間のために。、 事後確率（Pr）を計算しましたベータ二項分布を使用する以前のベータ（0.700102、1）が調整されたモデル監視時間のために。	プライマリ 終点	VE-7d-SARSなし-CoV-2 評価可能な有効性人口	アクティブアームの症例N = 8/18198プラセボアームの症例N = 162/18325
		ワクチン 有効性VE%	95.0
		95%信頼できる 間隔	90.3、97.6
		Pr（VE> 30% |データ）	> 0.9999
	共同予備選挙	VE-7d-いいえ/はい- SARS-CoV-2 評価可能な有効性 人口	アクティブアームの症例N = 9/18559プラセボアームの症例N = 169/18708
		ワクチン有効性VE %	94.6
		95%信頼できる 間隔	89.9、97.3

		Pr（VE> 30%|データ）> 0.9999	
	二次 終点	VE-14d-no-SARS- CoV-2	アクティブアームのケースN = 8/18175 プラセボアームの症例N = 139/18261
		ワクチン有効性VE %	94.2
		95%信頼できる 間隔	88.7、97.2
		Pr（VE> 30%|データ）> 0.9999	
	二次 終点	VE-14d-いいえ/はい- SARS-CoV-2	アクティブアームのケースN = 8/19965 プラセボアームの症例N = 144/20171
		ワクチン有効性VE %	94.4
		95%信頼できる 間隔	89.1、97.3
		Pr（VE> 30%|データ）> 0.9999	
	二次 終点	VE-7d-SARSなし- CoV-2-重度	アクティブアームのケースN = 1/18198 プラセボアームの症例N = 3/18325
		ワクチン有効性VE %	66.4
		95%信頼できる 間隔	-124.8、96.3
		Pr（VE> 30%|データ）0.7429	
ノート	サブグループ分析は全体的な結果をサポートします。たとえば、高齢者や危険因子のある患者も保護されているようです。		

2.5.3。臨床効果に関する議論

臨床試験の設計と実施

選択したワクチンBNT162b2の有効性は、1つの重要な試験であるBNT162-02試験で調査されました。これは、健康な被験者または臨床的に安定した併存疾患を有する被験者を対象とした、フェーズ1/2/3、多施設、多国籍、ランダム化、プラセボ対照、オブザーバーブラインド、用量設定、ワクチン候補の有効性および安全性試験です。この試験のフェーズ1の部分で生成された安全性と免疫原性のデータは、フェーズ2/3に進むワクチン候補としてのプライム/ブーストレジメン（21日間隔）として、30μgのBNT162b2の選択をサポートしました。

フェーズ2/3は、BNT162b2の有効性を評価し、より多くの集団で追加の安全性と免疫原性のデータを提供するために設計されました。重要な第3相試験の試験デザインは全体的に受け入れられ、適用可能なガイドラインに沿っています。フェーズ2/3の部分では、約44,000人の参加者が均等にランダム化され、21日間隔でCOVID-19mRNAワクチンまたはプラセボを2回接種することになりました。有効性分析には、最初のワクチン接種後19〜42日以内に2回目のワクチン接種を受けた参加者が含まれていました。参加者はフォローされる予定です

COVID-19に対する安全性と有効性の評価のための用量2後24ヶ月まで。これは、プラセボとワクチンの外観が異なるため、許容できると考えられるオブザーバー盲検試験です。無作為化と盲検化は許容できると考えられました。

全体的な包含および除外基準は許容可能であり、研究対象集団は、重篤な疾患のリスクが高い被験者を含む、ワクチン接種の対象集団を代表すると見なされます。
すなわち、65歳を超える年齢（年齢の上限なしで> 20%）および関連する基礎疾患（46%、例えば、肥満、慢性肺疾患、糖尿病、高血圧、および心血管疾患）。免疫不全の被験者および妊娠中または授乳中の女性は研究から除外されました。HIV、HBV、HCVによる安定した感染が知られている被験者を登録することができます。さらに、COVID-19の以前の臨床的または微生物学的診断を受けた個人は、自然感染がワクチンの免疫原性に影響を与えるため、除外されました。

この研究は主に米国で採用されましたが、世界中の他のサイトも含まれていました。

主要評価項目（2回目の投与を受けてから7日以内に過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない参加者、および血清状態に関係なくすべての参加者で検査室で確認された症候性COVID-19）は、ワクチン有効性を確立する目的。

SARS-CoV-2ゲノムRNAは、GeneXpert分子診断システムでCepheid Xpert Xpress SARSCoV-2PCRアッセイを使用して鼻腔スワブサンプルで検出されました。この方法は、SARS-CoV-2の2つの構造遺伝子であるEとN2を検出します。このメソッドの検証が実行され、さらにテストはFDAによってEUAが発行されました。分析検出限界を評価するために、生ウイルスと市販のコントロール（AccuPlexTM SARS-CoV-2）を使用しました。臨床感度と特異性は、陽性または陰性の臨床検体とパンデミック前のサンプルを使用して、FDAが承認した別のリアルタイムRT-PCR法を使用して得られた結果と比較して評価されました。結果は、Cepheid Xpert Xpress PCRアッセイが、鼻腔スワブ中のSARS-CoV-2RNAを検出するための高感度で特異的な方法であることを示しました。セルフスワブの陽性率はサイトスワブと同様で、3.7%と4です。

3番目の主要な副次的評価項目は、ワクチンが確認された重症COVID-19の発生率を低下させたかどうかを判断するために、疾患の重症例（事前定義された重症度基準の少なくとも1つが存在する確認済みCOVID-19として定義）に対するワクチン有効性を評価しました過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない参加者では、2回目の接種から7〜14日後。重度の疾患の予防は重要なエンドポイントですが、重度の症例の相対的な希少性は、十分な統計的検出力を確実に達成するために、非常に大きな研究集団および/または非常に長い研究期間のいずれかを必要とします。したがって、セカンダリエンドポイントとして受け入れられます。

免疫原性の二次的および探索的エンドポイントは許容できると見なされます。

これはイベント駆動型の調査です。この症例主導型アプローチは、症例の蓄積率が不確かであり、発病率が高い場合に有効性を迅速に評価できるため、適切であると考えられます。治験薬の2回目の投与後の真のVEが60%であると仮定すると、最初に確認されたCOVID-19の病気の合計約164例は、90%の力で真のVE> 30%を高い確率で結論付け、有効性を早期に停止することができます。 IAで。ランダム化手順は、交絡因子を制御するのに適切であると考えられています。

統計的手法は全体的に受け入れられます。使用されるベイジアンアプローチは、仮説検定手順からの決定に影響を与えるとは予想されていません。一貫性と解釈の容易さのために、ベイジアンの信頼区間ではなく、ClopperPearsonの信頼区間がSmPCに含まれます。事前に計画された4つの中間分析のうち、1つだけが実行され、最終分析も提出されました。これらの分析は、帰無仮説の限界から遠く離れたVEで非常に一貫性のある結果をもたらします

30%の。信頼区間は、このコンテキストで許容できると見なされる多重度に合わせて調整されていません。

グループシーケンシャル設計に従ってアルファを割り当てることができると主張することもできますが、失敗した中間分析は実行されていないため、中間分析に割り当てられたアルファは最終分析に再利用できます。したがって、最終的な分析は完全なアルファレベルで実行できた可能性があり、「ナイーブ」信頼区間の範囲確率は正しいと見なされます。

ワクチン有効性の最良の推定値を得るために、事前定義されたウィンドウ内で2回の投与を受け、他の主要なプロトコル偏差のある被験者を除外した参加者の評価可能な有効性集団で中間分析と最終分析が行われます。ただし、このアプローチでは、被験者の除外によりバイアスが生じる可能性があります。このため、感度分析では、最初の投与後（用量1のすべての利用可能な有効性集団）および2回目の投与後7日（用量2のすべての利用可能な有効性集団）の任意の時点で症状が発現する、検査で確認されたすべての症例に基づいてVEを評価します。主要なプロトコルの逸脱がある参加者を除外せずに実行されました。

全体として、最終分析を含む調査報告書は適切であると考えられます。調査は合計24か月続くと予想されるため、これは調査の最終報告ではありません。

ベースラインデータ

2020年11月14日の締め切り日で、38,000人の参加者の処分はBNT162b2グループとプラセボグループで同様でした。全体として、参加者の0.2%は研究ワクチンを受けていませんでした。参加者のごく一部が、用量1の後および用量2の前に研究ワクチンを中止しました（0.6%）。中止の理由もバランスが取れていました。中止の最も頻繁に報告された理由は次のとおりです：適格基準を満たさなくなった（0.3%BNT162b2; 0.4%プラセボ; 最も一般的な理由はCOVID-19の以前の臨床または微生物学的診断でした）、参加者による離脱、およびAE（両方で0.1%治療群）。

人口統計および他のベースライン特性の分布は、最終分析の評価可能な有効性集団において、投与2後7日まで感染の証拠がない参加者間で両群間で類似していた。全体として、ほとんどの参加者は白人（82.8%）および非ヒスパニック/非ラテン系（72.7%）（ヒスパニック/ラテン系民族の26.8%）であり、年齢の中央値は52.0歳で、約49%が女性でした。高齢者（> 50歳）の参加者の42.6%、65歳以上の参加者の26%、青年（12-17歳）の参加者の0.7%（112人の被験者）がいました。75〜85年で

85歳以上の年齢層、837人と5人の参加者は、それぞれBNT162b2（用量2のすべての利用可能な有効性）のワクチン接種を受けていました。

両方の治療群で、20.5%に何らかの併存疾患がありました（チャールソン併存疾患指数による）。最も頻繁に報告された併存疾患は、糖尿病（慢性合併症の有無にかかわらず、8.4%）と肺疾患（7.8%）であり、各グループで同様の頻度で報告されました。肥満の参加者は安全人口の35.1%を占めました。全体として、120人の被験者がHIV陽性であり、治療群間で均等に分布していた。

有効性データと追加分析

主要な有効性エンドポイントの分析のための集団には、12歳以上の36,621人の参加者（ワクチン群で18,242人、プラセボ群で18,379人）が含まれ、SARS-CoV-2による以前の感染の証拠は7日後までありませんでした。 2回目の投与。

ワクチン有効性（VE）の最初の中間分析は、IDMCによって2020年11月8日に実施されました。データの締め切り日は2020年11月4日で、合計94件の確認されたCOVID-19症例が発生しました。BNT162b2グループには4つのCOVID-19症例がありましたが、

プラセボグループ。これらのデータは、投与2後7日まで感染の証拠がない参加者の間で95.5%（95%CI：88.8%、97.5%）のワクチン有効性を示し、30%を超える真のワクチン有効性の> 99.99%事後確率を示しました。利用可能なデータの条件付け。最初の中間分析に含まれた参加者は、最終分析にも含まれました。

最終的な有効性分析のデータカットオフの日付は2020年11月14日で、合計170の確認されたCOVID-19症例が発生しました。

投与2の7日後からSARS-CoV-2感染の事前の証拠がない被験者の保護効果は高く、一次有効性集団（BNT162b2では8例と162例）で95.0%（95%CI：90.0; 97.9）でした。それぞれプラセボグループ）。30%を超える真のVEの事後確率> 99.99%は、このエンドポイントの> 98.6%の事前に指定された成功基準を満たしていました。

ワクチン接種前およびワクチン接種中にSARS-CoV-2感染の証拠がない参加者の中で、投与2の少なくとも14日後に発生する確認されたCOVID-19に対するVEは94.2%、95%CI（88.7%、
97.2%）（BNT162b2グループとプラセボグループでそれぞれ8例と139例）、事後確率（VE≥30%/データ）は99.99%を超えています。

プラセボ群のわずかに多くの被験者が、PCRで確認された症例ではなく、COVID-19の症状を示しました。これは、プラセボ群のわずかに多くの被験者にも反映されており、綿棒からは得られない結果が得られています。欠落している検査データの感度分析は、BNT162b2グループの参加者からのみ欠落している有効性エンドポイントを代入するときに観察されたケース率よりも高いと仮定して、利用可能なデータを使用してプライマリエンドポイントに対して実行されました。研究の有効性の結果にとって不利である。SAS PROC MI完全条件付き仕様（FCS）メソッドを使用して生成された500の代入が実行されました。各代入は、被験者レベルでのロジスティック回帰モデルに基づいて、欠落している検査結果を埋めました。代入後のVEは80%を超え、BNT162b2グループに適用された陽性率は最大15倍に増加しました。したがって、このわずかな不均衡が以下に示す結果に重大なバイアスをもたらしたという懸念はありません。

2回投与スケジュールは、免疫応答と実際の有効性の結果の両方に基づいて正当化されると見なされます。ワクチン接種前またはワクチン接種中の感染の証拠に関係なく、用量1の全利用可能有効性（mITT）集団では、BNT162b2グループ（n = 21,314被験者）の用量1後に50例のCOVID-19が発生しましたが、プラセボ群（n = 21,258人の被験者）。特に、BNT162b2グループでは、ほとんどの症例（36 /（50））が用量2の前に発生しました。用量1の後に発生する確認済みCOVID-19に対する推定VEは82%（両側95%CI：75.6%、

86.9%）、用量1の後、用量2の前に発生する確認されたCOVID19に対して52.4%（両側95%CI：29.5%、68.4%）の推定VEを伴う。

用量1後の最初のCOVID-19発生の累積発生率曲線（すべての利用可能な有効性集団）は、COVID-19疾患の発症が、用量1の約14日後まで、BNT162b2グループとプラセボグループの両方で同様に発生するように見えることを示しました。 BNT162b2グループよりもプラセボグループでより多くの症例が蓄積しています。投与2後約2か月の追跡期間中、BNT162b2の累積曲線は安定しており、保護の低下を示唆するものではありません。病気からの保護におけるワクチンの有効性の期間を調査するために、より長いフォローアップが必要です。

両方の主要評価項目について、サブグループごとのVEの臨床的に意味のある違いは、年齢グループ、国、民族、性別、または用量2の評価可能な有効性集団の人種によって観察されず、VEの推定値は91.2%から100.0%の範囲でした。有効性は、関連するサブグループ間で一貫していた。

加齢は重篤な疾患と死亡の特定された危険因子であるため、高齢者の結果は非常に重要です。したがって、この研究の結果は、65歳以上の被験者に高い保護効果があることを示唆していることを安心させます（95%、95%CI：66.8; 99.9）。の兆候はありませんでした

症例数は少なかったものの、75歳以上の被験者では有効性が低下しました（ワクチン群で0、プラセボで5）。さらに、85YOAを超える被験者の数は非常に限られているため（5被験者）、これらの非常に高齢の個人のワクチン有効性に対する免疫老化の影響は不確かなままです。

ワクチン接種レジメンの前および最中にSARS-CoV-2感染の事前の証拠がない参加者の中で、重度のCOVID-19のリスクを高める1つ以上の併存疾患（例、喘息、肥満体重指数（BMI）≥30kg/ m2、慢性肺疾患、真性糖尿病、高血圧）は、比較して95.3%でした。

危険にさらされていない人は94.7%。65歳以上でリスクのある参加者のVEは91.7%でしたが、65歳以上でリスクのない参加者のVEは100%でした。VEは肥満（95.4%）と非肥満（94.8%）の参加者で類似していた。併存疾患によるVEは次のとおりです。心血管系（VE 100.0（-0.8、

100.0））、慢性肺疾患（93.0（54.1、99.8））、糖尿病（94.7（66.8、99.9））、高血圧（95.4（82.6、99.5））。

この研究では、重度の疾患の症例はまれでした。2回目のワクチン接種から7日後、ワクチン群で1例、プラセボ群で4例（すべての評価可能な集団で1例）でした。SARS-CoV-2のベースライン陽性の重症例はありませんでした。

評価可能な有効性集団、以前のSARS-CoV-2感染の証拠のない被験者では、投与2の少なくとも7日後に発生する重症COVID-19に対する推定VEは66.4%（95%CI：-
124.8%：96.3%）。30%を超える真のVEの事後確率は74.29%（7日）であり、
74.32%（14日）は、このエンドポイントの事前に指定された成功基準を満たしていないため、この段階では信頼できる結論を導き出すことはできません。重度のCOVID-19に関するデータは限られていますが、他のワクチン（軽度の疾患に対しては既知の有効性があるが、重度の疾患に対してはより優れた有効性を持つロタウイルスおよびインフルエンザワクチン）の経験と、すべてのCOVID-19症例でBNT162b2で観察された高いワクチン有効性が併存疾患のある集団は、ワクチンが重篤な疾患を予防する可能性が高いという安心感を与えます。ただし、その保護効果の正確な見積もりは現在欠けています。最終的な研究報告には、プラセボグループを用いてランダム化された方法で研究が継続される範囲で、追加のデータが含まれる場合があります。

2番目の主要評価項目-SARS-CoV-2感染の事前の証拠がある場合とない場合の参加者のVE-は、事前の感染の証拠がないものを除いて、集団の結果と同様の結果をもたらしました。ただし、分析は主に、事前の感染の証拠がない被験者のイベントによって駆動されるため、追加情報は提供されません。

ベースラインで血清陽性であることが判明した被験者はごく少数であったため（各ワクチンおよびプラセボグループで約550人）、COVID-19の既往のある被験者、またはSARS-CoV2の感染の兆候についてワクチンの有効性を結論付けることはできません。このサブセットでは、2例の疾患のみが報告されました（各グループに1例）。試験が進むにつれてさらなるデータが利用可能になるかもしれませんが、いくつかの理由で研究が決定的な証拠を提供できる可能性は低いです（例えば、血清陽性の被験者の数は限られたままであり、既存の部分的保護により、血清反応陰性のプラセボレシピエントと比較して、血清反応陽性のプラセボレシピエントにおける疾患の発生率が低い）。血清陽性の被験者における追加の保護の程度は、現在のところ不明です。

BNT162b2ワクチンおよびプラセボグループのSARS-CoV-2株のゲノム配列決定は行われていません。ただし、この作業は申請者が計画します。

有効性の一次分析は、事前に定義された数の164のCOVID-19症例が発生したときに実施されました。これは、完全なワクチン接種レジメンの完了後の追跡期間の中央値の約1.5か月に相当します。したがって、利用可能な有効性データは追跡期間の点で限られており、長期間にわたるワクチンの有効性は不明のままです。データは承認後に利用可能になる予定です。

中和抗体に関する免疫応答は、研究のフェーズ1およびフェーズ2で測定されました。全体として、極めて重要な研究のフェーズ1およびフェーズ2で測定された免疫応答は一貫しており、フェーズ1の研究BNT162-01の結果と一致しています。予想通り、中和抗体レベルとSタンパク質結合抗体レベルの両方が、最も若い年齢層で、より古い年齢層と比較して高かった。ワクチン接種を受けた被験者の血清力価は、投与2後1か月まで、ヒト回復期血清と比較して数値的に高かった。現在、保護の確立された相関関係はない。

ベースラインの血清状態による非常に限られた結果が提供されましたが、更新された免疫原性データが利用可能になると予想されます。

細胞性免疫応答は、研究のフェーズ1の部分と他のフェーズ1/2の研究BNT162-01で実証されましたが、被験者の小さなコホートでのみ示されました。明確なTh1極性化応答、すなわちIFNγ/ IL-2ICSおよび限定されたIL-4ICSが示されました。これは、VAEDの欠如という点で安心です。

合計で、12〜15歳の青年14人がワクチン群に含まれ、13人がプラセボ群に含まれ、16〜17歳の青年52人がワクチン群に含まれ、55人がプラセボ群に含まれました。病気の症例が報告されていないため、これらの被験者のワクチン有効性を推定することはできませんでした。免疫応答データはありません。しかし、免疫系の観点から、青年は若年成人と異ならないため、若年成人から有効性の外挿が可能です。したがって、少なくとも現在提案されている年齢サブグループでは、ワクチンがそれほど有効ではないと考える理由はありません。適応症（> 16年）。

カットオフ日（2020年11月14日）に、HIV陽性の120人の被験者にBNT162b2がワクチン接種されました。免疫原性と有効性のデータは現時点では入手できませんが、承認後に提供されます。

条件付きMAのコンテキストで必要な追加の有効性データ

C4591001試験の最終臨床試験報告書は、2023年12月までに提出され、MAに定められた特定の義務の対象となります。

2.5.4。臨床効果に関する結論

優れたワクチン有効性（症候性COVID-19の予防）は、以前のSARS-Cov2感染の証拠がない被験者で示されました（VE 95.0%（95%CI：90.3%、97.6%）。これは関連するサブグループ間で一貫していた可能性があります。ワクチンは重症COVID-19からも保護しますが、これらのイベントは研究ではまれであり、統計的に確実な結論を導き出すことはできません。ワクチンが無症候性感染またはウイルス感染への影響から保護するかどうかは現在不明です。保護期間不明です。

CHMPは、条件付きMAのコンテキストで欠落している有効性データに対処するために必要な次の対策を検討します。

- 最終的な臨床試験報告書は2023年12月までに提出され、MAに定められた特定の義務の対象となります。これにより、長期的なデータが提供されます。

研究されていない、またはデータが限られている亜集団における有効性を確認するための欠測データについては、セクション2.7および3.3を参照してください。

2.6。臨床的安全性

21日間隔で2回投与された30µgの候補ワクチンBNT162b2は、2020年4月にドイツで行われたFirst-in-Human（FIH）試験（BNT162-01）で評価され、その直後に第1/2/3相試験（C4591001）が開始されました。米国（US）で。したがって、BNT162b2の安全性データベースは、2つのフェーズ1試験（BNT162-01およびC4591001）と1つのフェーズ2/3試験（C4591001）で構成されています。

この評価に含まれる安全性データのカットオフは2020年11月14日です。

2つのフェーズ1トライアル（BNT162-01およびC4591001）については、前のセクションで説明しました。研究C4591001は、当初、米国でフェーズ1/2研究として開始され、その後、グローバルなフェーズ3研究に拡大するように修正されました。

研究C4591001のフェーズ2/3には、18〜55歳と> 55〜85歳の2つの年齢グループに階層化された被験者が含まれていました。しかし、フェーズ3の部分はその後修正され（2020年9月6日のプロトコル修正）、16歳からの被験者が若い年齢層（そして12歳から）になり、85歳を超える被験者がより古い年齢層に含まれるようになりました。

AEは、イン フォームドコンセント文書の署名から用量2の1か月後まで（訪問番号3）までのフェーズ2/3試験中に収集されました。さらに、免疫原性データの血液サンプルが採取されるすべてのフォローアップ訪問では、各訪問後、48時間以内に発生したAEおよびSAEが適切に記録されました。免疫原性のフォローアップは、最初のワクチン接種から1か月、6か月、12か月、24か月の訪問でその期間中に行われる予定です。AEは、頻度、最大重症度、重症度、およびMedDRAに従ってSOCおよびPTを使用した研究介入との関係によって分類されます。SAEは、用量2後最大6か月間記録されます（この提出時点で継続中）。さらに、潜在的なCOVID-19の病気は、回復期の訪問に続く追加の訪問につながります。締め切り日である20年11月14日、

全体として、この研究では、フォローアップの期間に関係なく、BNT162b2（N = 21,720）またはプラセボ（N = 21,728）を少なくとも1回投与されたフェーズ2/3参加者（N = 43,448）が登録されました。

この評価は、以下の安全性データ（締切日2020年11月14日）に基づいています。

- フェーズ1：i）C4591001試験（N = 72任意の用量のBNT162b2; N = 12 BNT162b2 30µg;プラセボN = 18）; ii）BNT162-01の研究（N = 60任意の用量のBNT162b2; N = 12 BNT162b2 30µg;プラセボN = 0）。

- BNT162b2（N = 9531）またはプラセボ（N = 9536）のいずれかの用量2（N = 19,037）後2か月以上のフォローアップを伴うフェーズ2/3参加者。このサブセットは、この評価のコア安全性データセットを構成します。

- フォローアップの期間に関係なく、BNT162b2（N = 21,720）またはプラセボ（N = 21,728）を少なくとも1回投与されたすべての登録済みフェーズ2/3参加者（N = 43,448）。この集団では、16〜17歳の被験者の総数は283人（N = 138 BNT162b; N = 145プラセボ）であり、100人の参加者は12〜15歳（N = 100; BNT162b2グループで49人、プラセボグループ）。

- BNT162b2（N = 18,860）またはプラセボ（N = 18,846）を投与された2020年10月9日より前に無作為化されたフェーズ2/3参加者（N = 37,706）。これらの被験者の追跡期間の中央値は、投与2後2か月（投与2後少なくとも1か月）でした。これらの中で、1,148人の被験者がSARS-CoV-2ベースラインステータスが陽性でした（ワクチン接種N = 558;プラセボN = 590）。

- 反応原性は、第2/3相試験の被験者のサブセット、すなわち、局所反応、全身性イベントについて報告した8,183（N = 4,093 BNT162b2; N = 4,090プラセボ）に基づいて評価されました。

電子日記を使用して、各投与後7日間の解熱剤/鎮痛剤の使用。このサブセットには、16〜17歳の8人の被験者が含まれていました（BNT162b2 N = 5;プラセボN = 3）。

2.6.1。患者の被ばく

分布と曝露は、追跡期間中央値が2か月の集団と、集団全体に対して提示されました。2020年10月9日より前に研究で無作為化された追跡期間中央値2か月のグループの37,796人の被験者のうち、90人の参加者（0.2%）が安全集団から除外されました（89人は研究介 入を受けず、1人はインフォームドコンセントを提供しませんでした同意）。

		BNT162b2 **N = 18904**	**プラセボ** **N = 18892**
		N（%）	**N（%）**
追跡期間中央値2ヶ月（投与2後少なくとも1ヶ月）	ランダム化	18904（100%）	18892（100%）
	用量1でワクチン接種用量2でワクチン接種	18858（99.8%） 18553（98.1）	18849（99.8%） 18534（98.1%）
HIV陽性		59	61
投与2後2ヶ月以上のフォローアップ		9531（50.5%）	9536（50.6%）
投与2後10週間以上12週間未満のフォローアップ2回投与後12週間以上14週間未満のフォローアップ		2853（15.1%） 382（2.0%）	2809（14.9%） 398（2.1%）

用量1では、プラセボグループにランダム化された3人の参加者がBNT162b2を受け取り、BNT162b2グループにランダム化された2人の参加者がプラセボを受け取りました。用量2では、プラセボグループにランダム化された4人の参加者がBNT162b2を受け取り、BNT162b2グループにランダム化された5人の参加者がプラセボを受け取りました。

参加者の大多数は、BNT162b2（93.1%）およびプラセボ（92.9%）グループで、用量1の19〜23日後に用量2を投与されました。

全体として、参加者の0.3%がHIV陽性であり、治療群間で均等に分布していた。HIV陽性の参加者は安全性集団に含まれ、研究の人口統計と傾向の一部として示されていますが、データカットオフ時に安全性分析に貢献するために利用できる安全性データがなかったことに注意してください。

安全集団の合計1145人がベースラインでSARS-CoV-2血清陽性でした。

ワクチン群と対照群の両方で初回投与への99.8%の高い曝露率に達し、初回投与後に少数の個人が離脱したため、両方の試験群で2回目の投与への曝露率が高くなりました（98.2%）。および98.1%）。離脱の理由（それぞれ1.0%と1.4%）は、ほとんどの場合、参加者による離脱、またはフォローアップの喪失でした。

年齢層、ベースラインのSARSCoV-2ステータス、民族性、人種、または性別による安全性集団に臨床的に意味のある違いはありませんでした。